

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

2 778 565

(21) N° d'enregistrement national :

98 06332

(51) Int Cl⁶ : A 61 K 35/78, A 61 K 7/48, B 01 D 11/02

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 14.05.98.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : SOCIETE INDUSTRIELLE LIMOUSINE D'APPLICATION BIOLOGIQUE SILAB Société anonyme — FR.

(72) Inventeur(s) : PAUFIQUE JEAN JACQUES.

(43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 19.11.99 Bulletin 99/46.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(73) Titulaire(s) :

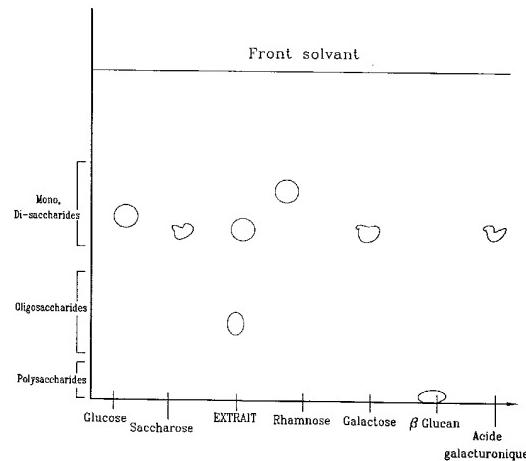
(74) Mandataire(s) : CABINET THEBAULT SA.

(54) PROCÉDÉ D'EXTRACTION DE PRINCIPES ACTIFS VÉGÉTAUX A PARTIR DE GRAINES DE LUPIN BLANC DOUX, EXTRAIT OBTENU ET COMPOSITION UTILISANT AU MOINS UNE FRACTION DE CET EXTRAIT.

(57) L'objet de l'invention est un procédé d'extraction de principes actifs prévus pour augmenter l'épaisseur du stratum corneum afin de lutter contre les agressions de la peau par l'environnement, caractérisé en ce qu'il comprend la succession d'étapes suivantes:

- broyage de graines de lupin blanc doux en sorte d'obtenir de la farine,
- solubilisation de la farine ainsi obtenu à raison de 5 à 20% en volume dans une solution aqueuse,
- hydrolyse des protéines en présence d'une protéase,
- filtration de la solution en sorte d'obtenir une solution clarifiée, exempte de particules,
- filtration stérilisante pour retenir les micro-organismes, levures et moisissures ainsi que la flore mésophile totale.

L'invention couvre aussi l'extrait obtenu par ce procédé, la composition qui l'intègre et le procédé de traitement associé.



FR 2 778 565 - A1



**PROCEDE D'EXTRACTION DE PRINCIPES ACTIFS VEGETAUX A
PARTIR DE GRAINES DE LUPIN BLANC DOUX, EXTRAIT OBTENU ET
COMPOSITION UTILISANT AU MOINS UNE FRACTION DE CET EXTRAIT**

La présente invention concerne un procédé d'extraction de principes actifs végétaux de graines de lupin blanc doux, l'extrait obtenu et une composition utilisant au moins une fraction de cet extrait.

La graine de lupin est bien connue et cultivée notamment pour 5 l'alimentation animale en limitant les variétés à celles qui sont exemptes de lupinine qui est particulièrement toxique.

La variété utilisée dans le cas de la présente invention est plus particulièrement la graine de lupin blanc doux et cette définition de lupin blanc doux doit être considérée pour la suite de la description comme comprenant 10 toute espèce de lupin exempte d'alcaloïdes.

Le but de la présente invention est de proposer un extrait qui permet de régénérer la fonction barrière de la peau pour lutter contre les méfaits dus aux agressions environnementales.

De ce fait, par action sur la peau cet extrait permet indirectement de 15 lutter contre les radiations solaires.

Cet extrait peut être combiné à des agents cosmétiques, crème, onguent, poudre, solution par exemple afin d'en permettre un usage pratique.

Un des moyens principaux de défense de l'organisme et de régénération de la fonction barrière de la peau, face à des agressions environnementales est 20 l'épaississement du *stratum corneum*.

Ce moyen de défense a un temps de réponse relativement lent et l'épaississement de la peau demande plusieurs jours pour permettre une lutte efficace.

Il faut donc pouvoir protéger l'épiderme de façon préventive et la 5 présente invention vise à proposer un extrait qui assure une augmentation de l'épaisseur du *stratum corneum* de façon préventive, car il se trouve que c'est un moyen particulièrement efficace de lutte, notamment pour les personnes à teint de peau clair quand il s'agit du rayonnement solaire par exemple.

Cet extrait, comme cela sera montré par les résultats obtenus, dynamise 10 la réaction de kératinisation en accompagnant cette action de renforcement de l'armature épidermique par épaississement.

Cette réaction de kératinisation est un procédé complexe bien connu de maturation du tissu cutané par lequel les kératinocytes vivants sont transformés en cellules cornifiées mortes qui agissent comme protecteur vis à 15 vis notamment des pertes d'eau et des agressions externes.

Les cornéocytes apparaissent comme des enveloppes constituées de protéines entrecroisées entourant un réseau de filaments de kératine, l'ensemble constituant le *stratum corneum*.

Des protéines assurent la cohésion de ce *stratum corneum* et plus 20 particulièrement :

- l'Involucrine : cette protéine ainsi que décrit dans ECKERT R.L, YAFFE M.B, CRISH J.F (the Journal of Investigative Dermatology.1993, Vo 5, p 613-617) est riche en résidus glutaminés (40% de Glutamine et d'acide glutamique) et de ce fait joue un rôle majeur dans la formation des enveloppes.

25 La formation des enveloppes est un processus lent et l'involucrine assure une initialisation du processus et dynamise aussi son déroulement, ce qui est recherché.

Le processus de formation des enveloppes est lié à l'élaboration d'un réseau de protéines pontées (ϵ -(γ -glutayl)lysine) qui constitue la structure de 30 l'édifice moléculaire des enveloppes et conduit à une stabilité de l'ensemble, et

- la Filaggrine : cette protéine cellulaire est synthétisée dans les cellules de la couche granuleuse de l'épiderme sous forme de précurseur phosphorylé et présente la capacité d'agrérer les filaments de kératine.

De plus, cette protéine joue un rôle métabolique qui permet d'assurer le 5 maintien des propriétés physiques du *stratum corneum*, ainsi que cela a été décrit dans la publication WEIDENTHALER B, HAUBER I, ANTON-LANPRECHT I (Dermatological Research, 285, p 111-120).

Cette protéine a une durée de vie relativement courte vu le renouvellement rapide du *stratum corneum* mais sa dégradation participe 10 encore à la lutte contre les rayonnements solaires et autres agressions. En effet, elle est rapidement protéolysée pour générer un groupe concentré d'acides aminés libres qui joue un rôle important d'écran face aux UV et/ou de réservoir d'eau, comme le PCA (pyrrolidone carboxylic acid).

Le procédé selon la présente invention permet d'extraire des principes 15 actifs qui dynamisent la synthèse plus particulièrement de ces deux protéines de structure, ce qui permet des traitements préventifs pour préparer la peau aux agressions du soleil en limitant les risques dus à une exposition raisonnable au soleil.

Le procédé selon la présente invention permet d'extraire des principes 20 actifs qui présentent d'autres caractéristiques et d'autres effets en complément des précédents.

C'est ainsi que l'extrait obtenu permet, en plus de l'effet protecteur, d'obtenir une action réparatrice du *stratum corneum* avec un effet sur le métabolisme des lipides épidermiques qui conduit à diminuer les pertes en eau.

25 A cet effet, le procédé selon l'invention concerne l'extraction de principes actifs prévus pour augmenter l'épaisseur du *stratum corneum* afin de lutter contre les agressions de la peau par l'environnement, et se caractérise en ce qu'il comprend la succession d'étapes suivantes :

- broyage de graines de lupin blanc doux en sorte d'obtenir de la farine,
- 30 - solubilisation de la farine ainsi obtenu à raison de 5 à 20% en volume dans une solution aqueuse,
- hydrolyse des protéines en présence d'une protéase,

- filtration de la solution en sorte d'obtenir une solution clarifiée, exempte de particules,
- filtration stérilisante pour retenir les micro-organismes, levures et moisissures ainsi que la flore mésophile totale.

5 Plus particulièrement, les conditions d'hydrolyse sont telles que le pH est maintenu entre 6,0 et 9,0 et à une température maintenue entre 50 et 80°C.

Selon le procédé, préalablement à la filtration stérilisante, la solution est concentrée et même la solution finale peut être lyophilisée.

10 L'invention couvre aussi l'extrait obtenu, prévu pour augmenter l'épaisseur du *stratum corneum* afin de lutter contre les agressions de la peau par l'environnement qui présente :

- un taux de matière sèche supérieur à 20g/l, notamment entre 20 et 200g/l, plus particulièrement entre 40 et 60 g/l

15 - un pH compris entre 2 et 10, notamment entre 5 et 9, plus particulièrement entre 6,5 et 7,5,

- un taux de protéines supérieur à 10 g/l, notamment entre 10 et 100 g/l, plus particulièrement compris entre 20 et 40 g/l,

20 - un taux de sucres totaux supérieur à 3 g/l, notamment entre 3 et 100 g/l, plus particulièrement compris entre 5 et 20 g/l,

- une masse molaire des différentes espèces moléculaires présentant un pic principal à 1300 Daltons suite à un test par filtration moléculaire F.P.L.C.

Les sucres simples sont essentiellement le glucose et le saccharose et
25 les sucres complexes ou oligosaccharides sont dans la proportion de 30% de la fraction glucidique totale.

L'invention a aussi pour objet la composition cosmétique pour augmenter l'épaisseur du *stratum corneum* afin de lutter contre les agressions de la peau par l'environnement qui comprend au moins pour une part ledit
30 extrait.

L'invention a aussi pour objet un procédé de traitement de la peau en vue d'augmenter l'épaisseur du *stratum corneum*, caractérisé en ce que l'on dispose sur la peau cette composition cosmétique.

Le procédé d'extraction est maintenant décrit en y incorporant les 5 résultats d'analyses montrant les effets concrets des principes actifs présents dans l'extrait.

Les différentes figures annexées représentent :

- figure 1, schéma de caractérisation des chaînes glycosilées,
- figure 2, courbe de l'analyse des différentes espèces moléculaires,
- 10 - figure 3, tableau des différentes classes de lipides,
- figure 4, graphe des différentes capacités de réparation,
- figure 5, tableau des variations d'épaisseur du *stratum corneum*,
- figures 6A et 6B, deux vues d'un épiderme témoin et traité,
- figures 7A, 7B et 7C, tableaux comparatifs des pertes en eau en 15 fonction des traitements, et
- figure 8, graphe des taux d'ARNm filaggrine en fonction des traitements.

Les graines de lupin sont préparées et broyées pour obtenir une farine pure de lupin. Cette farine est solubilisée dans une préparation aqueuse à 20 raison de 5 à 20% en volume. Il est possible de porter cette solution en température pour permettre une meilleure solubilisation.

Les protéines sont ensuite hydrolysées à l'aide d'une protéase à un pH compris entre 6,0 et 9,0 à une température comprise plus particulièrement entre 50°C et 80°C.

25 La solution d'hydrolyse est ensuite filtrée en sorte de retirer les particules de farine et de clarifier la solution.

La solution est ensuite éventuellement concentrée pour renforcer l'activité. Elle pourrait être déshydratée ou lyophilisée.

La dernière phase du procédé est une filtration stérilisante sur membrane 30 afin de limiter la présence de micro-organismes, de flore mésophile totale, de levures, et de moisissures.

L'extrait obtenu est caractérisé par les données suivantes :

1/ taux de matière sèche supérieur à 20 g/l, de 20 à 200 g/l plus particulièrement entre 40 et 60 g/l.

Ce taux est obtenu par passage à l'étuve à 105 °C jusqu'à obtention d'un poids constant.

5 2/ pH compris entre 2 et 10, notamment entre 5 et 9, plus particulièrement entre 6,5 et 7,5,

Cette valeur est obtenue par la méthode potentiométrique.

3/ taux de protéines supérieur à 10 g/l, notamment entre 10 et 100 g/l, plus particulièrement compris entre 20 et 40 g/l,

10 Ce taux est obtenu par la méthode de Biuret.

4/ taux de sucres totaux supérieur à 3 g/l, notamment entre 3 et 100 g/l, plus particulièrement compris entre 5 et 20 g/l,

Ce taux est obtenu par la méthode de DUBOIS 1956 (Analytical Chemistry, 28, N°3, p 350-356).

15 Les sucres simples sont essentiellement le glucose et le saccharose.

Les sucres complexes ou oligosaccharides sont dans la proportion de 30% de la fraction glucidique totale.

Il est intéressant pour la caractérisation de l'extrait de déterminer les longueurs des chaînes glycosylées, la méthode employée étant une chromatographie en couche mince sur gel de silice de cet extrait comparé à 20 des solutions témoins :

- galactose,

- glucose,

- saccharose,

25 - acide galacturonique,

- β - glucan,

- rhamnose.

Le solvant de migration est une solution de butanol + de l'acide acétique + de l'eau osmosée.

30 La solution de révélation comprend de l'orcinol + de l'acide sulfurique.

Les résultats sont regroupés dans le tableau de la figure 1.

On note que l'extrait révèle la présence d'oligosaccharides, de mono et di-saccharides.

5/ composition en acides aminés

Les taux suivants pour 100 g donnent une idée des concentrations de 5 chacun des acides aminés principaux :

	Aspartique	5 g,
	Thréonine	2 g,
	Sérine	3 g,
	Acide Glutamique	10 g,
10	Alanine	2 g,
	Leucine	4 g,
	Arginine	5 g.

6/ masse molaire des différentes espèces moléculaires.

15 Les résultats d'un test par filtration moléculaire F.P.L.C (Fast Protein Liquid Chromatography) sont exprimés sur la figure 2 et la courbe obtenue montre un pic majoritaire à 1300 Daltons.

Après la caractérisation de l'extrait obtenu, il est intéressant de 20 déterminer les effets concrets obtenus.

I/ Effet de l'extrait obtenu sur le métabolisme des lipides

Le protocole opératoire utilisé consiste à cultiver des explants de peau traités avec l'extrait selon l'invention.

25 Le dosage d'extrait est de 2% en volume sous forme d'une solution aqueuse.

Une incubation de 48h à 37°C, sous atmosphère à 5% de CO₂.

Après 48h d'incubation, le derme et l'épiderme sont séparés et les 30 différentes classes de l'épiderme et leurs quantités sont identifiées, ceci par chromatographie en couche mince.

Les classes de lipides sont regroupées dans le tableau de la figure 3.

On note dans les résultats indiqués, avec un pourcentage d'extrait de 2%, une augmentation particulièrement marquée :

- des céramides (+ 70%),
- du cholestérol (+ 30%) et,
- 5 - des di et triglycérides (+ 20%).

II/ Capacités de réparation du *stratum corneum*

Ce test est mené après une agression chimique, en l'occurrence une agression à l'acide lactique à 2 % pour les essais.

10 Les résultats sont indiqués dans le tableau de la figure 4.

La barre 1 représente l'épaisseur après une agression à l'acide lactique suivie d'un traitement de 48 h avec l'extrait obtenu par le procédé selon l'invention et l'on constate un retour à une épaisseur de 90 µm, ce qui est satisfaisant.

15 La barre 2 représente l'épaisseur après traitement préventif de 48 h avec l'extrait obtenu par le procédé selon l'invention, où l'on constate que l'épaisseur reste au moins égale à l'épaisseur de l'échantillon témoin bien qu'il y ait eu une action à l'acide lactique après ce traitement préventif.

La barre 3 représente l'épaisseur après agression à l'acide lactique, ce 20 qui réduit l'épaisseur à 60 µm.

La barre 4 représente l'épaisseur de l'échantillon témoin qui est de 80 µm.

III/ Kératinisation de l'épiderme ou épaississement du *Stratum Corneum*

25 Pour ce test, on a recours à un épiderme reconstitué commercialisé sous la marque Episkin, semblable à l'épiderme humain, maintenu dans un milieu nutritif.

Le traitement avec l'extrait est réalisé sur cet épiderme reconstitué durant la phase de prolifération cellulaire en ajoutant 5% d'extrait au milieu de 30 culture durant 48 heures.

Après passage dans un liquide fixateur pour bloquer l'évolution, l'épiderme témoin et l'épiderme traité sont déshydratés et inclus dans une

résine. La découpe de lames minces et la colorisation de façon trichromatique à l'hématine, l'erythrosine et le safran permet une observation au microscope et la prise de photographies pour étude, visualisées sur les figures 6A et 6B, respectivement épiderme témoin et épiderme traité.

5 Le résultat des mesures, tableau de la figure 5, montre une augmentation de l'épaisseur de 37%, ce qui est particulièrement intéressant. Les photographies montrent un épaississement des couches épidermiques et du *stratum corneum*. Les valeurs du tableau sont simplement comparatives et ont été mesurées directement sur les photographies, sans tenir compte de
10 l'échelle.

IV/ Perte en eau

La barrière cutanée joue un rôle dans l'équilibre en eau de la peau et toute lésion provoque une déperdition plus importante, ce qui augmente le
15 facteur dit de perte insensible en eau, PIE.

On peut déterminer ce facteur en déterminant le gradient de pression de la vapeur d'eau qui entoure la peau.

Par contre la PIE étant très faible, il est prévu d'augmenter cette perte en eau par application d'une solution de lavage détergente, en l'occurrence du
20 Lauryl Sulfate de Sodium à 10%.

Les essais conduits sur l'homme ont été réalisés par applications biquotidiennes d'une crème comprenant 7% d'extrait obtenu par le procédé selon l'invention.

On obtient les résultats indiqués dans les tableaux des figures 7A, 7B et
25 7C qui montrent les résultats sur 6 volontaires à J0 et J14.

Le tableau 7A indique notamment la moyenne et l'écart-type sur cette moyenne sur une zone non traitée mais lavée si bien que la PIE augmente dans le temps ce qui est l'effet recherché.

Le tableau 7B indique notamment la moyenne et l'écart-type sur cette moyenne, sur une zone lavée mais traitée avec la crème incorporant l'extrait.
30

Le tableau 7C indique les variations de pourcentage sous forme de moyenne et d'écart-type de cette moyenne.

On note que l'extrait appliqué assure une restructuration et un renforcement du *stratum corneum*, ce qui participe activement à la régulation et au contrôle de la déshydratation cutanée.

5 V/ Synthèse des protéines

On a cherché à suivre le taux de protéines plus particulièrement le taux de filaggrine et pour cela on a utilisé un suivi des ARN messagers.

Des kératinocytes humains sont incubés en présence de l'extrait selon l'invention ou en présence d'une molécule de référence qui active la 10 différenciation des kératinocytes, en l'occurrence du chlorure de calcium.

Les ARN totaux en présence de l'extrait sont isolés puis reverse-transcrits et les ADN complémentaires ont été analysés.

On note sur la figure 8 que l'extrait selon l'invention augmente d'un facteur 3,9 l'expression des ARNm de la filaggrine tandis que le chlorure de 15 sodium augmente de 2,8 cette même expression. Le tableau montre un récapitulatif des résultats.

L'extrait stimule la synthèse des protéines.

L'extrait ainsi obtenu par le procédé selon l'invention présente de 20 nombreuses caractéristiques qui le rendent attractif.

En effet, sa richesse en oligosaccharides et en peptides glutaminés de faible poids moléculaire permet une bonne pénétration, relance l'activité des kératinocytes et stimule la synthèse des protéines de structure, du type filaggrine.

25 L'épaississement du *stratum corneum* qui en résulte modère les pertes d'eau et permet de lutter contre la déshydratation et le dessèchement de la peau au soleil.

R E V E N D I C A T I O N S

1. Procédé d'extraction de principes actifs prévus pour augmenter l'épaisseur du *stratum corneum* afin de lutter contre les agressions de la peau par l'environnement, caractérisé en ce qu'il comprend la succession d'étapes suivantes :

- 5 - broyage de graines de lupin blanc doux en sorte d'obtenir de la farine,
- solubilisation de la farine ainsi obtenu à raison de 5 à 20% en volume dans une solution aqueuse,
- hydrolyse des protéines en présence d'une protéase,
- filtration de la solution en sorte d'obtenir une solution clarifiée, exempte de particules,
- 10 - filtration stérilisante pour retenir les micro-organismes, levures et moisissures ainsi que la flore mésophile totale.

2. Procédé d'extraction selon la revendication 1, caractérisé en ce que les conditions d'hydrolyse sont telles que le pH est maintenu entre 6,0 et 9,0.

15 3. Procédé d'extraction selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que les conditions d'hydrolyse sont telles que la température est maintenue entre 50 et 80 °C.

20 4. Procédé d'extraction selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que, préalablement à la filtration stérilisante, la solution est concentrée.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la solution finale est lyophilisée.

25 6. Extrait obtenu par le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, prévu pour augmenter l'épaisseur du *stratum corneum* afin de lutter contre les agressions de la peau par l'environnement, caractérisé en ce que qu'il présente :

- un taux de matière sèche supérieur à 20g/l, notamment entre 20 et 200g/l, plus particulièrement entre 40 et 60 g/l

- un pH compris entre 2 et 10, notamment entre 5 et 9, plus particulièrement entre 6,5 et 7,5,
 - un taux de protéines supérieur à 10 g/l, notamment entre 10 et 100 g/l, plus particulièrement compris entre 20 et 40 g/l,
- 5 - un taux de sucres totaux supérieur à 3 g/l, notamment entre 3 et 100 g/l, plus particulièrement compris entre 5 et 20 g/l,
- une masse molaire des différentes espèces moléculaires présentant un pic principal à 1300 Daltons suite à un test par filtration moléculaire F.P.L.C.
- 10 7. Extrait selon la revendication 6, caractérisé en ce que les sucres simples sont essentiellement le glucose et le saccharose.
8. Extrait selon la revendication 6 ou 7, caractérisé en ce que les sucres complexes ou oligosaccharides sont dans la proportion de 30% de la fraction glucidique totale.
- 15 9. Composition cosmétique pour augmenter l'épaisseur du *stratum corneum* afin de lutter contre les agressions de la peau par l'environnement, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins pour une part de l'extrait selon l'une des revendications 6,7 ou 8.
10. Procédé de traitement de la peau en vue d'augmenter l'épaisseur du
20 *stratum corneum*, caractérisé en ce que l'on dispose sur la peau une composition cosmétique selon la revendication 9.

1/7

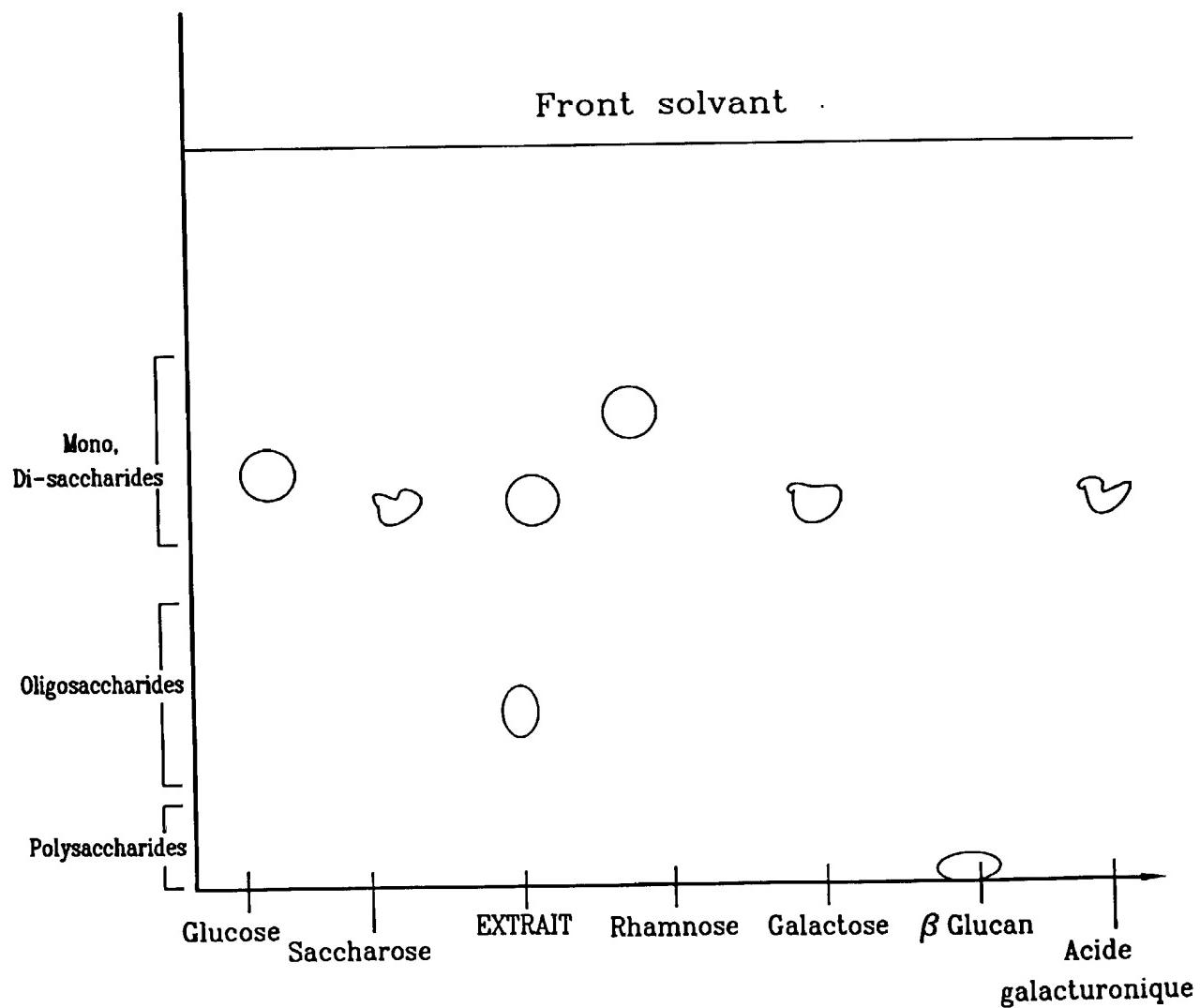
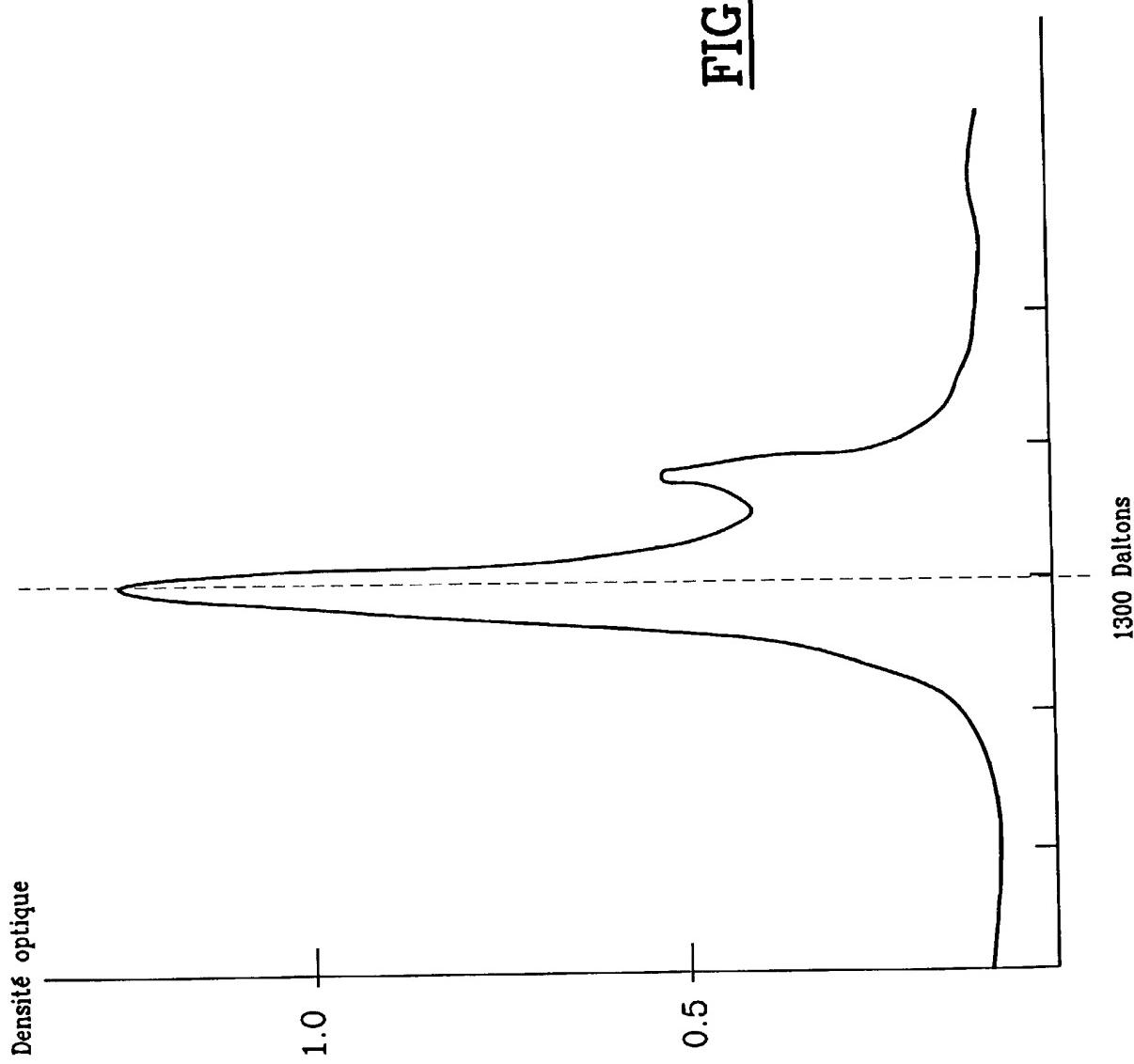


FIG.1

2/7

FIG.2

3/7

	Témoin	Extrait 2%
Lipides polaires	100	79
Céramides	100	166
Cholestérol	100	134
Di et Triglycérides	100	120
Cérébroside	100	136
Sulfate de Cholestérol	100	114

FIG.3

4 / 7

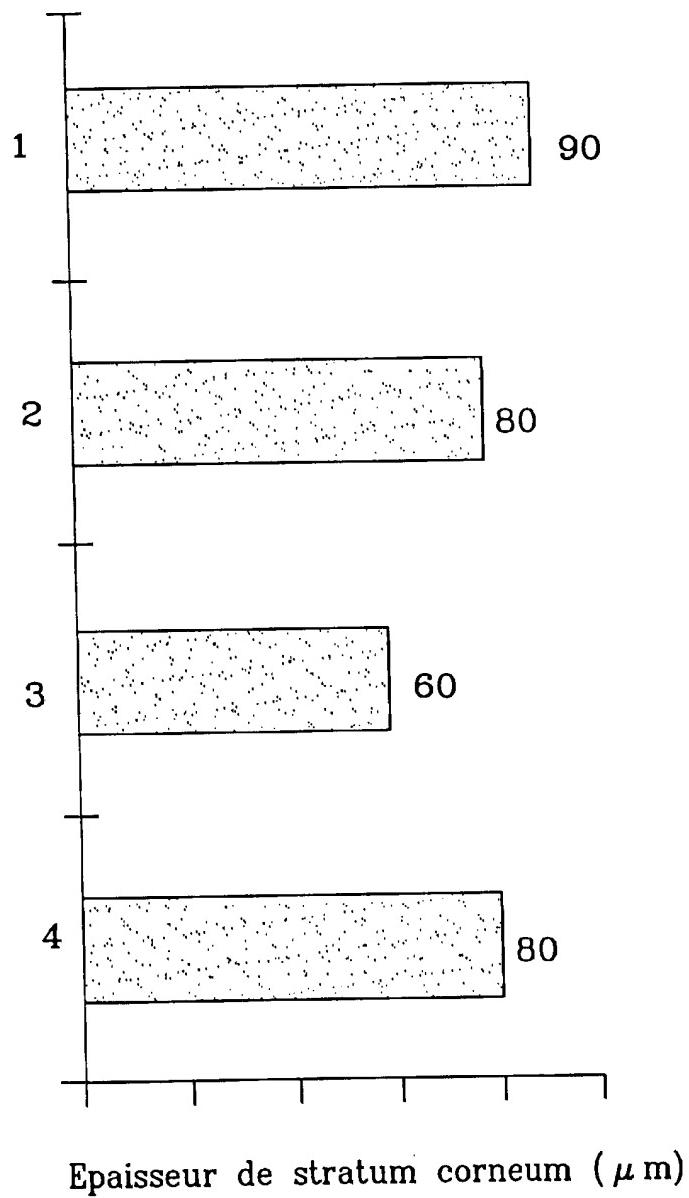
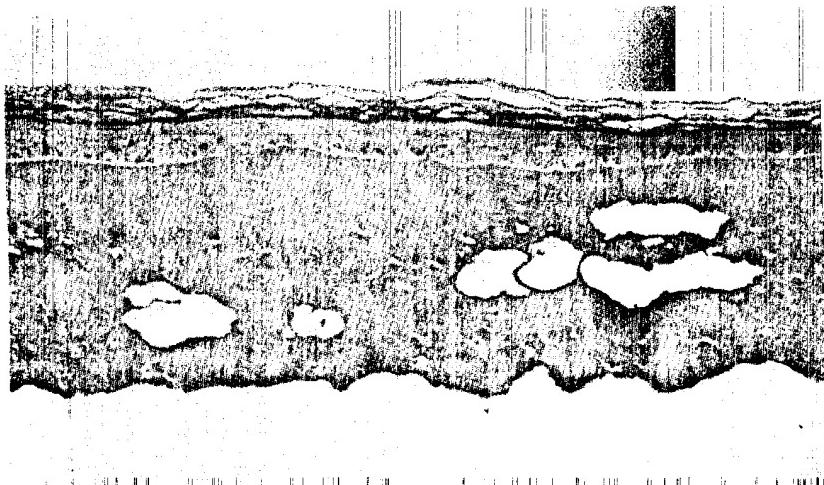
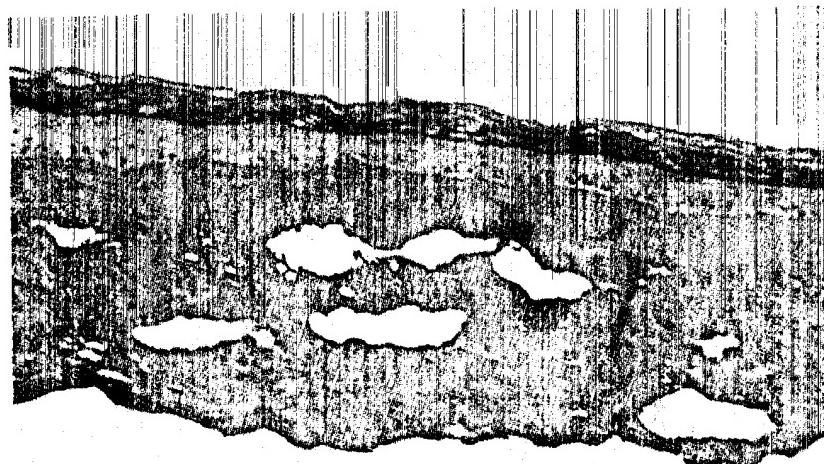


FIG.4

5/7

	épaisseur du stratum corneum (μ)	% d'augmentation
Témoin	80	
STRUCTURINE 2%	80	
STRUCTURINE 3%	90	12%
STRUCTURINE 5%	100	25%
STRUCTURINE 7%	110	37%

FIG.5FIG.6AFIG.6B

6/7

Volontaires	J0	J14
1	4.1	5.7
2	11.9	21.8
3	11.3	17.4
4	8.5	14.6
5	8.3	10.3
6	9.2	12.4
Moyenne	8.9	13.7
SEM	1.0	2.1

FIG.7A

Volontaires	J0	J14
1	3.7	5.1
2	15.6	18.8
3	19.1	13.6
4	7.9	12.4
5	6.8	8.1
6	10.1	11.5
Moyenne	10.5	11.6
SEM	2.2	1.8

FIG.7B

Volontaires	J0	J14
1	0.0	-0.9
2	0.0	-34.2
3	0.0	-53.8
4	0.0	-8.6
5	0.0	-4.0
6	0.0	-15.5
Moyenne	0.0	-19.5
SEM	0.0	7.7

FIG.7C

7/7

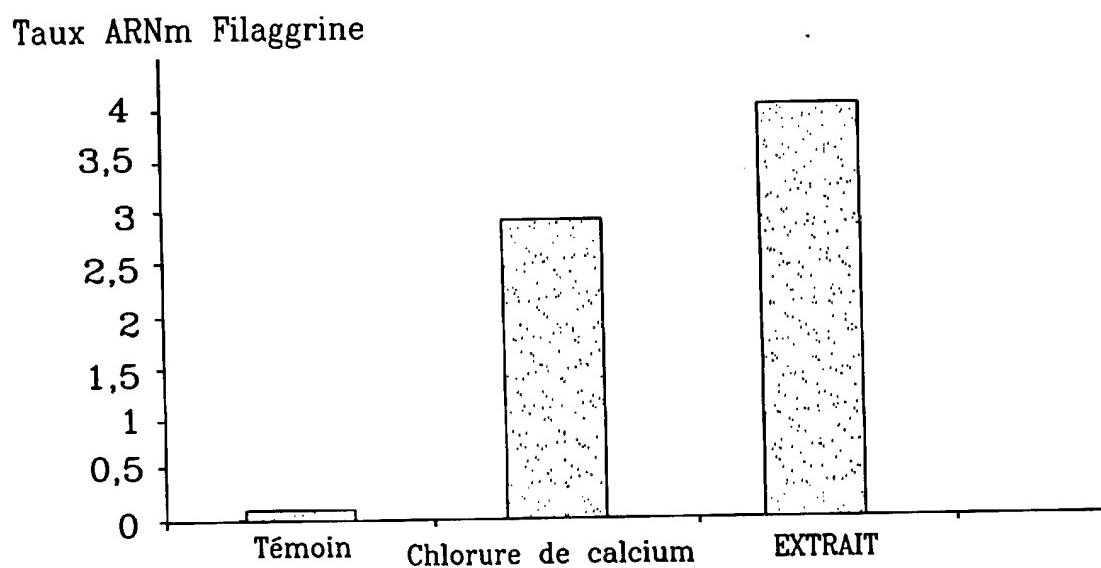


FIG.8

2778565

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 556787
FR 9806332

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concemées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	US 4 259 358 A (DUTHIE IAIN F) 31 mars 1981 * le document en entier * ----	1
A	GB 2 178 657 A (OREAL) 18 février 1987 * le document en entier * ----	1,6,9,10
A	WO 83 00419 A (MITTEX AG) 17 février 1983 * le document en entier * ----	1,6
A	EP 0 267 013 A (IVES FRANK E) 11 mai 1988 * le document en entier * -----	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
1	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)	8 avril 1999	Couckuyt, P
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général		D : cité dans la demande
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant